

DOCKET NO.: 216367US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Satoshi ONO, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP00/03748

INTERNATIONAL FILING DATE: June 9, 2000

FOR: N-ALKOXYALKYL-N, N-DIALKYLAMINE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF AND
AGENTS FOR TREATING NEURODEGENERATIVE DISEASES COMPRISING THE SAME

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

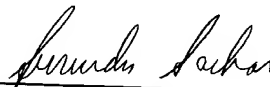
COUNTRY
Japan

APPLICATION NO
11/165879

DAY/MONTH/YEAR
11 June 1999

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. **PCT/JP00/03748**. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423



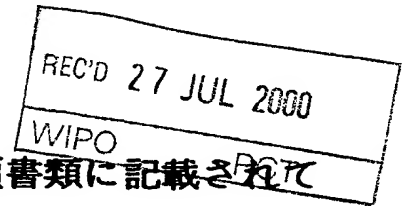
22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 1/97)



09.06.00

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1999年 6月11日

出 願 番 号

Application Number:

平成11年特許願第165879号

出 願 人

Applicant (s):

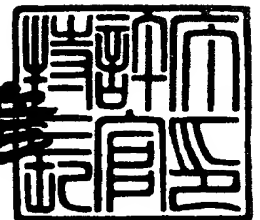
富山化学工業株式会社

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月29日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特2000-3054051

【書類名】 特許願

【整理番号】 1044-OL023

【提出日】 平成11年 6月11日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D333/52

【発明者】

 【住所又は居所】 富山県富山市中島 3 - 2 - 5

 【氏名】 小野 哲

【発明者】

 【住所又は居所】 富山県富山市豊城町 1 番地の 2 1

 【氏名】 齋藤 昭人

【発明者】

 【住所又は居所】 富山県高岡市千石町 3 - 2 0

 【氏名】 岩上 登

【発明者】

 【住所又は居所】 富山県中新川郡上市町中青手 6 7 番地

 【氏名】 中川 昌也

【特許出願人】

 【識別番号】 000003698

 【氏名又は名称】 富山化学工業株式会社

 【代表者】 中野 克彦

 【電話番号】 03-5381-3828

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 011268

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

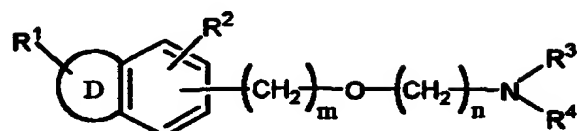
【発明の名称】

N-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩

【特許請求の範囲】

【請求項 1】一般式

【化 1】



「式中、R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を；R³およびR⁴は、置換されていてもよいアルキル基を；D環は、5員もしくは6員の複素環または炭化水素環を；mは、2～6の整数を；nは、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表されるN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩に関する。

【0002】

痴呆は、脳血管性痴呆と神経変性性痴呆に分けられ、それらの治療には、脳循環改善剤および脳機能改善剤などの各種薬剤が使用されている。

特開平3-232830号、同4-95070号公報に記載の1,2-エタンジオール誘導体またはその塩は、脳機能改善剤として有用な化合物であり、特に、(R)-1-(ベン

ゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(N,N-ジエチルアミノ)エトキシ]エタノール塩酸塩(以下、T-588と称する。)は好ましい化合物である。

ところで、神経変性性痴呆の中で最も多いアルツハイマー病に特徴的な老人斑は、 β アミロイド前駆蛋白質(β amyloid precursor protein)に由来する、アミロイド β 蛋白(以下、 $A\beta$ と称する。)を主成分とする。 $A\beta$ は、脳の神経細胞あるいは血管に沈着し痴呆などの症状を引き起こす原因物質とされている。さらに、 $A\beta$ そのものが神経細胞を障害することも報告されており、 $A\beta$ により誘起される神経細胞毒性抑制剤がアルツハイマー病の治療薬として研究されている。

一方、生体中には神経の成長、再生に作用する神経成長因子(NGF)などの神経栄養因子(neurotrophic factor)が存在する事が良く知られている。

神経栄養因子は、アルツハイマー病などの中枢性疾患のみならず、糖尿病性ニューロパシーや、薬剤性ニューロパシーなどの末梢神経疾患における関与が報告されており、これらの疾患の治療に用いる試みがなされている[脳神経、43巻、12号、1101-1112(1992)]。また、坐骨神経圧挫モデル動物における神経伝達障害を、NGFが神経の再生を促進する事により改善する事が報告されている[Microsurgery, 16(8), 547-511(1995)]。しかし、神経栄養因子は高分子の蛋白質であるため、神経疾患への適応にはまだ技術的に解決する問題が多い。そのため、神経栄養因子と同様の作用を有する低分子化合物の開発が求められている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

脳機能改善剤として有用な化合物であるT-588は、 $A\beta$ による神経細胞死に対し保護作用(SOCIETY FOR NEUROSCIENCE, Abstracts, Vol.24, Part1, p228, 1998)およびNGFの作用増強作用(W096/12717)を有し、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用である。しかし、抗ハイポキシア作用を有し、さらに強い神経細胞保護作用および神経再生促進作用を有する低分子化合物が求められている。

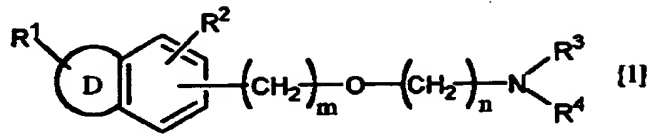
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決することを目的として鋭意研究を行った結果、下

記の一般式〔1〕

〔化 2〕



「式中、R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アルケニル、アルケニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルバモイルもしくは複素環式基、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシルもしくはカルボキシル基、ニトロ基およびオキソ基から選ばれる一つ以上の基を；R³およびR⁴は、置換されていてもよいアルキル基を；D環は、5員もしくは6員の複素環または炭化水素環を；mは、2～6の整数を；nは、1～6の整数を、それぞれ示す。」

で表されるN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩が、抗ハイポキシア作用および神経再生促進作用を有し、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

以下、本発明について詳述する。

〔0005〕

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチル基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₁₂アルキル基を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₆アルキル基を；アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁₋₁₂アルキルオキシ基；低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ

、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状の C_{1-6} アルキルオキシ基；アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの C_{2-12} アルケニル基を；低級アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどの C_{2-6} アルケニル基を；アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシおよびオクテニルオキシ基などの C_{2-12} アルケニルオキシ基を；低級アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシおよびヘキセニルオキシ基などの C_{2-6} アルケニルオキシ基を；アルキニル基とは、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニルなどの C_{2-6} アルキニル基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基を；

【0006】

アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどの C_{1-12} アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオおよびヘキシルチオなどの C_{1-6} アルキルチオ基を；アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、インダニルオキシおよびインデニルオキシ基を；アルアルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチルおよびフェネチル基などのアル C_{1-6} アルキル基を；低級アシル基とは、ホルミル、アセチルおよびエチルカルボニル基などの C_{1-6} アシル基を；アロイル基とは、ベンゾイルおよびナフチルカルボニル基などのアリールカルボニル基を；アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどの C_{1-12} アルキルスルホニル基を；低級ア

ルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニルまたはペンチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニル基を；アリールスルホニル基とは、フェニルスルホニル、*p*-トルエンスルホニルおよびナフチルスルホニル基などを；低級アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、*n*-プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、*n*-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、*sec*-ブチルスルホニルオキシ、*tert*-ブチルスルホニルオキシまたはペンチルスルホニルなどの C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、フェニルスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシおよびナフチルスルホニルオキシ基などを；

【0007】

複素環式基とは、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニル、イミダゾリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、プリニル、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリル、イソキノリル、1,3-ベンゾジオキサニルおよび1,4-ベンゾジオキサニル基などの該環を形成する異項原子として一つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ以上の異項原子を5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；環状アミノ基とは、ピロリジニ

ル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、モルホルル、チオモルホルル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニルおよびイミダゾリニルなどの該環を形成する異項原子として一つ以上の窒素原子を含み、さらに一つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい5員、6員もしくは7員環、縮合環または架橋環の環状アミノ基を；それぞれ意味する。

【0008】

Dにおける5員または6員環の複素環としては、該環を形成する異項原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1つ以上の異項原子を含む複素環、例えば、トリアジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピラン、フラザンなどの5員または6員の芳香族複素環；テトラヒドロ-2H-ピラン、テトラヒドロ-2H-チオピラン、ピペリジン、ジオキサン、オキサチアン、モルホリン、チオモルホリン、ジチアン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、1,3-ジオキソラン、1,3-チアゾラン、テトラヒドロイソオキサゾール、1,3-オキサゾラン、ジチオラン、オキサチオラン、ジオキソランなどの5員もしくは6員環の脂肪族複素環が挙げられる。

Dにおける5員または6員環の炭化水素環としては、ベンゼン、シクロヘキセン、シクロペンテンなどの5員または6員環不飽和炭化水素環；シクロヘキサンおよびシクロペンタンといった飽和炭化水素環が挙げられる。

【0009】

R^3 および R^4 におけるアルキル基； R^1 および R^2 におけるアルキル基、アリール基、アルアルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アルケニル基、アルケニルオキシ基、アミノ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基および複素環式基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アルアルキル基、低級アルコキシ基、アリールオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニル基、アリールスルホニル基、

保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、アシル基および複素環式基などから選ばれる基が挙げられる。

【0010】

カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ブチルおよびtert-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチルなどのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-ブロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル-低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフランニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲン-低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリル-低級アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシ-低級アルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-低級アルコキシ-低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0011】

ヒドロキシル保護基としては、通常の水素基の保護基として使用し得る

すべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブromoエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、1-エトキシエチルおよび1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシ-および低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどの低級アルキル-およびアリール-スルホニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0012】

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブロモエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブロモベンジルオキシカルボニル、(モノー、ジー、トリー)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、tert-アミルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリアルチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキルもしくはアリアルスルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジ低級アルキルアミノ低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアル低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリアルもしくはジアル低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イルメチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

【0013】

一般式[1]の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸

などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。

上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

【0014】

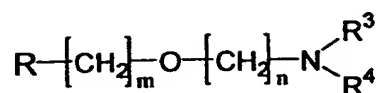
一般式[1]のN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

本発明化合物の代表的化合物としては、例えば、以下の表1～表2に例示した化合物が挙げられる。なお、表中における英名は、以下の意味を示す。

methyl: メチル、ethyl: エチル、isopropyl: イソプロピル、butyl: ブチル、allyl: アリル、propargyl: プロパルギル、cyclopropyl: シクロプロピル、2-hydroxyethyl: 2-ヒドロキシエチル、benzyl: ベンジル

【0015】

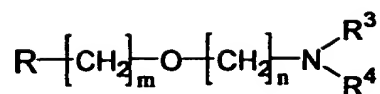
【表 1】



No.	R	m	n	R ³	R ⁴
1	1-ナフチル	2	2	methyl	methyl
2	2-ナフチル	2	2	methyl	methyl
3	2-ナフチル	2	2	ethyl	ethyl
4	6-キノリル	2	2	ethyl	ethyl
5	ベンゾ[b]フラン-5-イル	2	2	methyl	methyl
6	ベンゾ[b]フラン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
7	ベンゾ[b]フラン-5-イル	2	2	methyl	benzyl
8	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	2	2	methyl	methyl
9	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
10	2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル	2	2	ethyl	ethyl
11	1,3-ベンゾジオキソール-5-イル	2	2	methyl	methyl
12	2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール	2	2	ethyl	ethyl
13	ベンゾ[b]チオフェン-4-イル	2	2	ethyl	ethyl
14	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	methyl
15	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	ethyl
16	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	2-hydroxyethyl
17	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	propyl
18	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	isopropyl
19	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	cyclopropyl
20	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	allyl
21	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	propargyl
22	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	butyl
23	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	benzyl
24	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
25	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	allyl
26	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	propargyl
27	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	benzyl
28	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	2-hydroxyethyl	2-hydroxyethyl
29	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	propyl	propyl
30	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	isopropyl	isopropyl

【0 0 1 6】

【表 2】



No.	R	m	n	R ³	R ⁴
31	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	cyclopropyl	benzyl
32	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	allyl	benzyl
33	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	propargyl	benzyl
34	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	3	2	ethyl	ethyl
35	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	5	2	methyl	methyl
36	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	3	ethyl	ethyl
37	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	5	ethyl	ethyl
38	ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	3	3	ethyl	ethyl
39	ベンゾ[b]チオフェン-6-イル	2	2	methyl	methyl
40	ベンゾ[b]チオフェン-7-イル	2	2	ethyl	ethyl
41	2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
42	3-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	benzyl
43	6-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
44	2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	methyl	methyl
45	2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
46	2-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
47	3-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
48	4-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
49	6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
50	7-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
51	2-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
52	4-クロロベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
53	3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
54	6-メトキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
55	6-ジメチルアミノベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
56	2-カルボキシベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl
57	2-(アミノカルボニル)ベンゾ[b]チオフェン-5-イル	2	2	ethyl	ethyl

【0 0 1 7】

次に、一般式〔1〕のN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩の製造法について説明する。

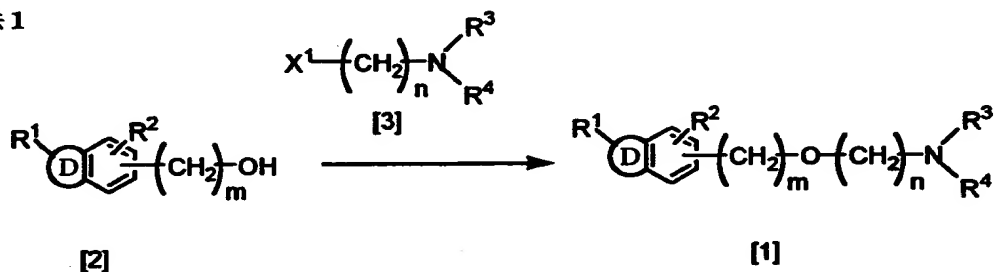
一般式〔1〕のN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体または

その塩は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。

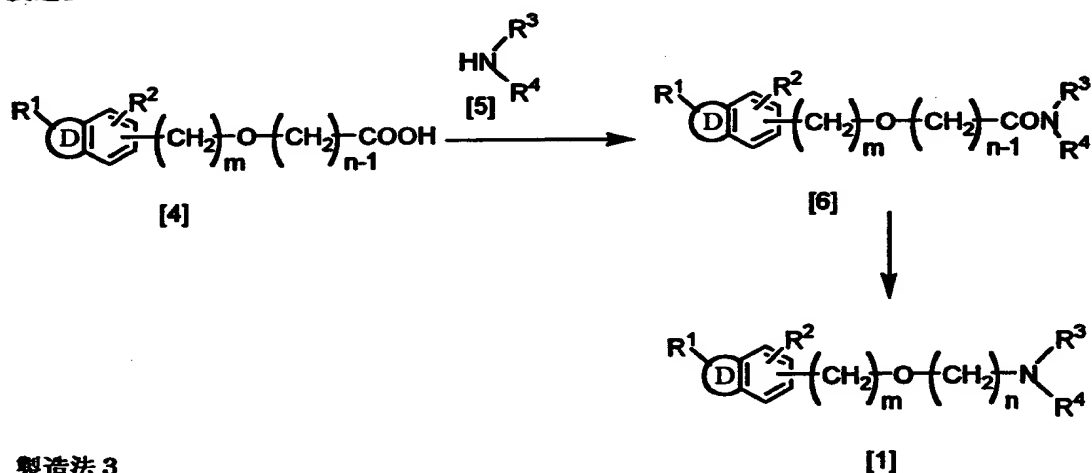
【0018】

【式1】

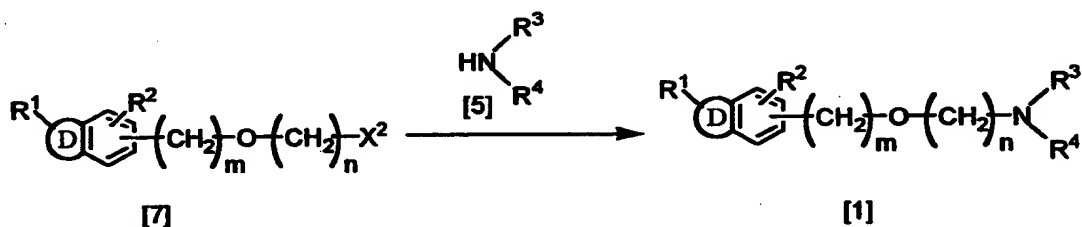
製造法1



製造法2



製造法3



【0019】

「式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m および n は、前記したと同様の意味を有し； X^1 および X^2 は、脱離基を、それぞれ示す。」

脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基およびアールスルホニルオキシ基などが挙げられる。

次いで、各工程について説明する

【0020】

製造法 1

塩基の存在下、一般式[2]の化合物を一般式[3]の化合物と反応させ、一般式[1]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)、第38巻、第3251～3254頁(1975年)および新実験化学講座、第14巻、[I]、日本化学会編、第567～611頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよびtert-ブトキシカリウムなどが挙げられる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、触媒の存在下または非存在下で行うことができる。

使用される触媒としては、通常知られている4級アンモニウム塩の相間移動触媒が用いられるが、好ましくは、硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウムおよび臭化テトラ-n-ブチルアンモニウムなどが挙げられる。

この反応において、一般式[3]の化合物および塩基の使用量は、一般式[2]の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20倍モルである。触媒の量は、0.01～0.30倍モルである。

この反応は通常、-50～200℃、好ましくは、0～150℃で、10分～20時間実施すればよい。

【0021】

製造法 2

(1)一般式[4]の化合物またはその反応性誘導体に、一般式[5]の化合物を反応させることにより、一般式[6]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編、第137～173頁(1992年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

反応性誘導体としては、例えば、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミドおよび活性化エステルなどが挙げられる。

一般式[4]の化合物を遊離酸の形で使用する場合は、縮合剤の存在下に反応を行うのが好ましい。

縮合剤としては、例えば、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどのN,N-ジアルキルカルボジイミド類；塩化チオニルなどのハロゲン化剤；クロロギ酸エチルエステルなどのハロゲン化アルキルエステル類；カルボニルジイミダゾールなどの活性化アミド化剤；並びにジフェニルリン酸アジドなどのアジド化剤などが挙げられる。

縮合剤の使用量は、一般式[4]の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～5倍モルである。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、塩基の存在下に行うことができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケー7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式[4]の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～10倍モルである。

一般式[5]の化合物の使用量は、一般式[4]の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1～20倍モルである。

この反応は通常、 $-50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $-30\sim 100^{\circ}\text{C}$ で、10分～20時間実施すればよい。

得られた一般式[6]の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

【0022】

(2)一般式[6]の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式[1]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第29～244頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；並びにメタノール、エタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

還元剤としては、例えば、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム類；並びにジボランおよび水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素類が挙げられる。

還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用する場合は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体などのルイス酸の存在下に反応を行うのが好ましい。

還元剤の使用量は、一般式[6]の化合物に対して、0.5倍モル以上用いればよく、好ましくは、1～10倍モルである。

ルイス酸の使用量は、還元剤に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1～20倍モルである。

この反応は、通常 $-50\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 110^{\circ}\text{C}$ で、10分～20時間実施すればよい。

【0023】

製造法 3

塩基の存在下または非存在下、一般式 [7] の化合物に、一般式 [5] の化合物を反応させることにより、一般式 [1] の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケー-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式 [7] の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1~20 倍モルである。

また、この反応は、触媒の存在下に行うこともできる。

触媒としては、例えば、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

触媒の使用量は、一般式 [7] の化合物に対して、0.01~10 倍モル用いればよく、好ましくは、0.1~1 倍モルである。

一般式 [5] の化合物の使用量は、一般式 [7] の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~20 倍モルである。

この反応は、通常、0~200℃、好ましくは、20~150℃で、10分~20時間実施すればよい。

また、上記の各製造法において用いられる反応試薬または塩基は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

【0024】

上で述べた製造法において、一般式 [2]~[7] の化合物は、塩として用いること

もでき、それらの塩としては、一般式[1]の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。また、一般式[2]～[7]の化合物において、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

【0025】

一般式[1]および[2]～[7]の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらのプロテクト基を脱離することができる。

また、一般式[1]のN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩を、例えば、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、ハロゲン化反応、スルホン化反応、置換反応、脱水反応および加水分解反応など自体公知の方法を適宜組み合わせることによって、他の一般式[1]のN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩に誘導することができる。

このようにして得られた一般式[1]のN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

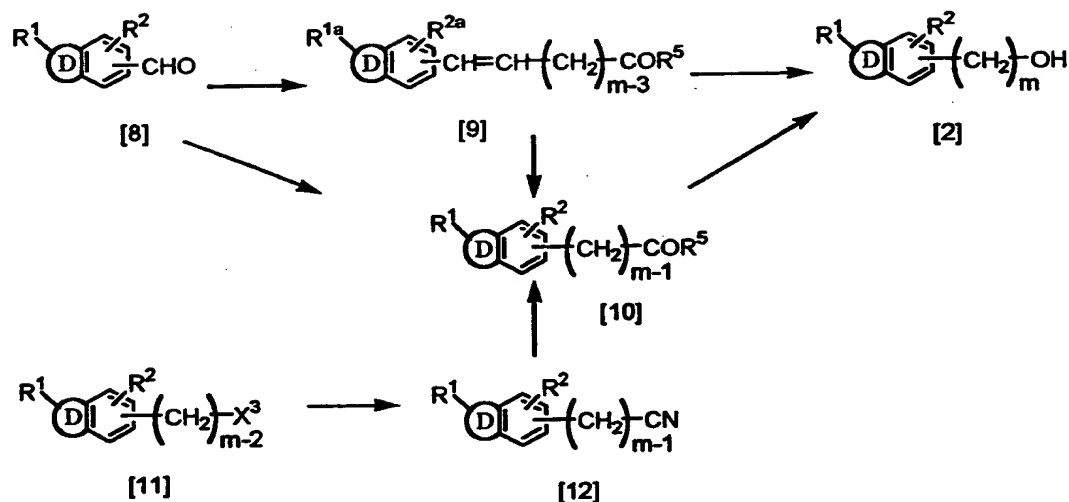
【0026】

次に、本発明化合物を製造するための原料である一般式[2]、[4]、[7]の化合物の製造法について説明する。

一般式[2]の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。

【0027】

【式 2】



【0028】

「式中、 R^1 、 R^2 および m は、前記したと同様の意味を有し； R^{1a} は、アルケニル基以外の R^1 と同様の基を； R^{2a} は、アルケニル基以外の R^2 と同様の基を； R^5 は、水素原子、ヒドロキシル基または低級アルコキシ基を； X^3 は、脱離基を、それぞれ示す。」

脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基およびアリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。

【0029】

(A-1)一般式[8]の化合物を、通常炭素鎖延長反応に付すことにより、一般式[9]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編、第54～68頁(1992年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。具体的には、炭素鎖延長反応としては、例えば、ウィティッヒ(Wittig)反応、ウィティッヒーホーナー(Wittig-Horner)反応などが挙げられる。

【0030】

(A-2)一般式[9]の化合物を、通常還元反応に付すことにより、一般式[2]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第29～244頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準

じた方法で実施すればよい。

【0031】

(A-3)一般式[9]の化合物を、通常の接触水素添加反応に付すことにより、一般式[10]の化合物を製造することができる。

この水素添加反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第333～448頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

【0032】

(A-4)別法として、一般式[8]の化合物を、通常の炭素伸長反応に付すことにより、一般式[10]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第21巻、日本化学会編、第124～133頁(1992年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。具体的には、炭素鎖延長反応としては、例えば、ウィティッヒ(Wittig)反応などが挙げられる。

【0033】

(A-5)一般式[11]の化合物を、通常のアノ化反応に付すことにより、一般式[12]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第14巻、[III]、日本化学会編、第1428～1484頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

【0034】

(A-6)一般式[12]の化合物を、通常の加水分解反応、アルコリスによるエステル化または水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属水素化物による還元に付すことにより、一般式[10]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編、第1～83頁(1992年、丸善)および実験化学講座、第21巻、日本化学会編、第72～97頁(1992年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

【0035】

(A-7)一般式[1 0]の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式[2]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第29～244頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

【0 0 3 6】

さらに、一般式[1 0]の化合物の内、 R^5 が水素である化合物を原料として、(A-1)、(A-3)および(A-4)の反応を繰り返すことでより炭素鎖の長い一般式[2]の化合物を製造することができる。

上で述べた製造法において、一般式[8]、[9]、[1 0]、[1 1]および[1 2]の化合物に、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

得られた一般式[8]、[9]、[1 0]、[1 1]、[1 2]および[2]の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

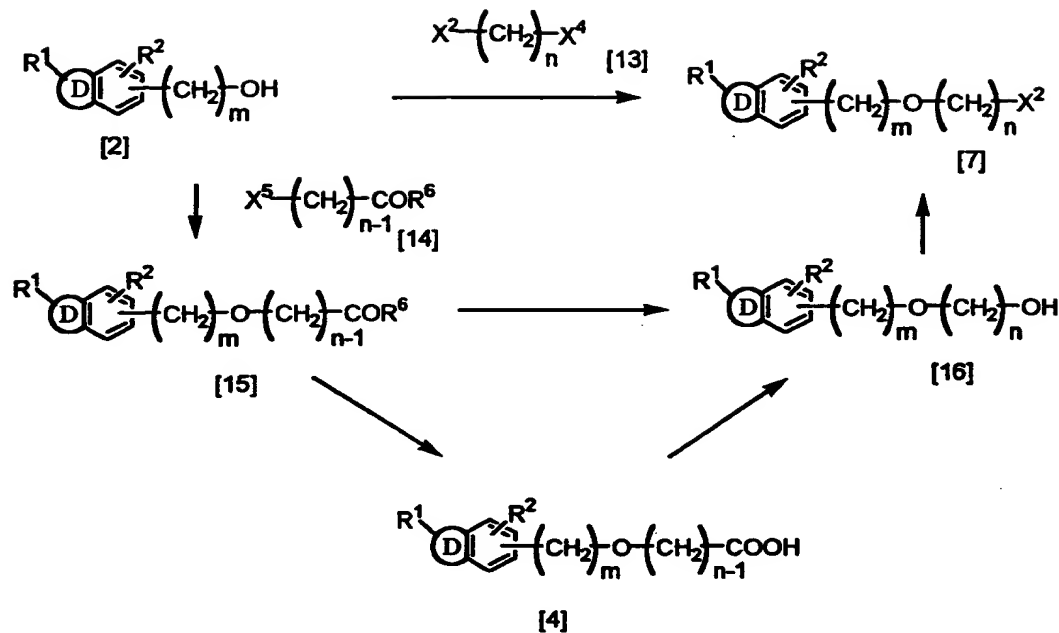
【0 0 3 7】

さらに、一般式[8]、[9]、[1 0]、[1 1]、[1 2]および[2]の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常のプロテクト基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらのプロテクト基を脱離することができる。

一般式[4]および[7]の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。

【0 0 3 8】

【式 3】



【0039】

「式中、 R^1 、 R^2 、 X^2 、 m および n は、前記したと同様の意味を有し； R^6 は、低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノもしくは環状アミノ基を； X^4 および X^5 は、ハロゲン原子を、それぞれ示す。」

【0040】

(B-1)一般式[2]の化合物を一般式[13]の化合物と反応させ、一般式[7]の化合物を製造することができる。

この反応は、製造法1と同様の方法で実施すればよい。

【0041】

(B-2)一般式[2]の化合物に一般式[14]の化合物を、塩基の存在下または非存在下で反応させ、一般式[15]の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類； N 、 N -ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びに tert -ブタノールなどの3級アル

コール類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

一般式[14]の化合物および塩基の使用量は、一般式[2]の化合物に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1~20倍モルである。

この反応は、通常、-10~150℃、好ましくは、0~50℃で、10分~20時間実施すればよい。

【0042】

(B-3)一般式[15]の化合物を、通常のエステルもしくはアミドの加水分解反応に付すことにより、一般式[4]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)(1981年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレテッド(John Wiley & Sons, Inc.)]に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(B-4)一般式[4]の化合物または一般式[15]の化合物を、通常還元反応に付すことにより、一般式[16]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、第26~244頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

【0043】

(B-5)一般式[16]の化合物に、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤を、塩基の存在下または非存在下で反応させることにより、一般式[7]の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよ

びキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデケ-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

ハロゲン化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リンおよび塩化チオニルなどが挙げられる。

スルホニル化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロリドおよびp-トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

ハロゲン化剤またはスルホニル化剤および塩基の使用量は、一般式[16]の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~2倍モルである。

この反応は、通常、-50~200℃、好ましくは、0~50℃で、10分~30時間実施すればよい。

【0044】

一般式[2]、[4]、[7]、[15]および[16]の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

【0045】

上に述べた製造法における、一般式[2]、[4]、[7]、[15]および[16]の化合物において、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

また、一般式[2]、[4]、[7]、[15]および[16]の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてもよい。

【0046】

本発明化合物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、増量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止剤、緩衝・pH調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤（錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など）、注射剤、坐剤、外用剤（軟膏剤、貼付剤など）、エアゾール剤などの医薬品製剤とすることができる。

【0047】

上記製剤の投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択されるが、通常成人に対して1日0.1～500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

【0048】

次に、本発明の代表的化合物の薬理作用について述べる。

〔抗ハイポキシア作用〕

一群10匹のddY系雄マウス(5～6週齢)に、蒸留水に溶解させた試験化合物100mg/kgを経口投与する。投与30分後に、マウスを300mLのガラス容器に入れ、このガラス容器に4%酸素および96%窒素からなる混合気体を5L/minで通気し、通気開始からマウスが死亡するまでの時間を測定した。

【0049】

対照群には、蒸留水のみを経口投与した。試験化合物の抗ハイポキシア作用は、次式より求めた。

$$(\text{投与群のマウスの生存時間}) \div (\text{対照群のマウスの生存時間}) \times 100(\%)$$

その結果、実施例10の化合物：171、実施例13の化合物：160、実施例16の化合物：157、実施例20の化合物：155、実施例31の化合物：248であった。

【0050】

〔神経再生促進作用〕

試験は、Experimental Neurology, 140, 198-205 (1996) に記載の方法に準じて行った。

ラット (SD 系、雄 6 週齢、体重 160-200g) をペントバルビタール麻酔し、大腿上部筋組織から筋繊維に傷害を与えないよう注意しながら、左側の坐骨神経を露出し、周辺組織から剥離した。坐骨神経の分岐部より約 10mm、中枢部において幅 1.5mm にわたり接触面を平滑にした持針器を用いて 90 秒間圧挫した。圧挫部位は、神経鞘の端に糸でマーキングし手術部位を縫合した。圧挫 1 時間後に生理食塩水で溶解した試験化合物を 10mg/kg の用量で腹腔内投与し、以後 5 日間 1 日 2 回同様に投与した。

手術後 6 日目にペントバルビタール麻酔下にて、再度手術部位を開き、坐骨神経を露出し、圧挫部位の約 25mm 遠位部よりピンセットを接触させた。反射反応の出現するまで徐々に圧挫部位の方向へ移動し、反応が生じた部位と圧挫部位との間隔を測定し再生距離とした。対照群には生理食塩水のみを投与した。

試験化合物の坐骨神経再生率は、次式より算出した。

$$(\text{投与群の再生距離}) \div (\text{対照群の再生距離}) \times 100 (\%)$$

その結果、実施例 10 の化合物 : 117、実施例 16 の化合物 : 115、実施例 27 の化合物 : 126 であった。

【0051】

【実施例】

次に本発明を実施例および参考例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、溶離液における混合比は、すべて容量比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、B.W. シリカゲル、BW-127ZH (富士シリシア化学社製) を、逆層カラムクロマトグラフィーにおける担体は、クロマトレックス-ODS、DM1020T (富士シリシア化学社製) を用いた。

【0052】

実施例 1

2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イル-1-エタノール 2.00 g をトルエン 2 mL と 50% (W/V)

水酸化ナトリウム水溶液10mLに懸濁させ、この懸濁液にN-(2-クロロエチル)-N,N-ジエチルアミン・塩酸塩2.51gおよび硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム0.38gを加え、1時間還流する。反応混合物に水およびトルエンを加え、有機層を分取する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液; クロロホルム: メタノール=10:1)で精製すれば、油状のN-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン3.10gを得る。
 NMR(CDC₁₃) δ 値: 1.01(6H, t, J=7Hz), 2.55(4H, q, J=7Hz), 2.65(2H, t, J=6Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.55(2H, t, J=6Hz), 3.70(2H, t, J=6Hz), 7.21(1H, dd, J=1, 5Hz), 7.23(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=5Hz), 7.66(1H, d, J=1Hz), 7.79(1H, d, J=8Hz)

【0053】

実施例 2～9

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得る。

No.2: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン

No.3: N,N-ジメチル-N-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン

No.4: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジイソプロピルアミン

No.5: N,N-ジエチル-N-{2-[2-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン

No.6: N,N-ジエチル-N-{2-[2-(6-キノリル)エトキシ]エチル}アミン

No.7: N,N-ジエチル-N-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン

No.8: N-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン

No.9: N-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン

【0054】

実施例 10

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン3.10gを酢酸エチル20mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸1.10gを酢酸エチル10mLに溶かした溶液を加え、室温で2時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗

浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン・シュウ酸塩3.10gを得る。

融点:70-71℃

IR(KBr) cm^{-1} :3447,1112,720

NMR(DMSO- d_6) δ 値:1.08(6H,t,J=7Hz),3.0-3.5(8H,m),3.72(4H,t,J=7Hz),4.9(2H,brs),7.2-7.5(2H,m),7.6-8.0(3H,m)

【0055】

実施例 11 ~ 15

実施例 10と同様にして以下の化合物を得る。

No.11:N,N-ジエチル-N-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}アミン・シュウ酸塩

融点:67-72℃

IR(KBr) cm^{-1} :3425,1636,1404,1113

NMR(DMSO- d_6) δ 値:1.07(6H,t,J=7Hz),2.8-3.3(8H,m),3.6-3.9(4H,m),7.3-8.0(7H,m),8.2(1H,brs)

No.12:N-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン・シュウ酸塩

融点:101-103℃

IR(KBr) cm^{-1} :3418,1470,1112,721

NMR(DMSO- d_6) δ 値:2.68(6H,s),2.92(2H,t,J=7Hz),3.17(2H,t,J=5Hz),3.6-3.8(4H,m),6.89(1H,d,J=1Hz),7.19(1H,dd,J=1,8Hz),7.4-7.5(2H,m),7.94(1H,d,J=2Hz),9.1(2H,brs)

No.13:N-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン・シュウ酸塩

融点:78-82℃

IR(KBr) cm^{-1} :3448,1111,720

NMR(DMSO- d_6) δ 値:1.10(6H,t,J=7Hz),2.8-3.2(8H,m),3.69(4H,t,J=7Hz),6.6,(2H,brs),6.89(1H,d,J=2Hz),7.19(1H,d,J=9Hz),7.4-7.5(2H,m),7.94(1H,d,J=2Hz)

No.14:N,N-ジエチル-N-{2-[2-(2-メチルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]

エチル} アミン・シュウ酸塩

融点: 96-98°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3448, 1224, 1113, 720

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.08(6H, t, J=7Hz), 2.54(3H, s), 2.8-3.3(8H, m), 3.6-3.8(4H, m), 7.0-8.0(6H, m)

No.15: N,N-ジエチル-N-[2-[2-(6-キノリル)エトキシ]エチル} アミン・シュウ酸塩

融点: 90-92°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2664, 2404, 1114, 721

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.07(6H, t, J=7Hz), 2.9-3.3(8H, m), 3.6-3.9(4H, m), 7.55(1H, d, J=4, 8Hz), 7.68(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.81(1H, d, J=1Hz), 7.96(1H, d, J=8Hz), 8.38(1H, dd, J=1, 8Hz), 8.2(1H, brs), 8.85(1H, dd, J=1, 4Hz)

【0056】

実施例 16

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン2.5gを酢酸エチル12.8mLに溶解させ、この溶液に2.3mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液5.8mLを加え、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジメチルアミン・塩酸塩1.80gを得る。

融点: 117-118°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2703, 1475, 1126, 716

NMR(CDCl_3) δ 値: 2.66(3H, s), 2.71(3H, s), 2.8-3.4(4H, m), 3.6-4.1(4H, m), 7.0-8.0(5H, m), 12.4(1H, brs)

【0057】

実施例 17~18

実施例 16と同様にして以下の化合物を得る。

No.17: N,N-ジメチル-N-[2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル} アミン・塩酸塩

融点: 105-107°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2686, 1464, 1112

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 2.69(6H, s), 2.9-3.4(4H, m), 3.6-3.9(4H, m), 7.3-8.0(7H, m), 10.4(1H, brs)

No.18: N-[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジイソプロピルアミン・塩酸塩

融点: 78-79°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3504, 2943, 1118

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.19(6H, d, J=4Hz), 1.27(6H, d, J=4Hz), 2.8-3.9(10H, m), 7.2-8.0(5H, m), 9.6(1H, brs)

【 0 0 5 8 】

実施例 1 9

2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル メタンスルホネート 1.89g を N,N-ジメチルホルムアミド 10mL に溶解させ、この溶液に N-ベンジル-N-メチルアミン 0.99g および炭酸カリウム 1.74g を加え、80°C で 3 時間攪拌する。次いで、反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液: クロロホルム: メタノール=10:1)で精製すれば、油状の N-[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-ベンジル-N-メチルアミン 2.03g を得る。

NMR(CDCl_3) δ 値: 2.24(3H, s), 2.61(2H, t, J=6Hz), 3.00(2H, t, J=7Hz), 3.53(2H, s), 3.66(2H, t, J=6Hz), 3.69(2H, t, J=7Hz), 7.1-7.5(8H, m), 7.65(1H, d, J=1Hz), 7.77(1H, d, J=8Hz)

【 0 0 5 9 】

実施例 2 0

N-[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-ベンジル-N-メチルアミン 2.03g を酢酸エチル 20mL に溶解させ、この溶液にシュウ酸 0.65g を酢酸エチル 10mL に溶かした溶液を加え、室温で 2 時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-ベンジル-N-メチルアミン・シュウ酸塩 1.98g を得る。

融点: 136-137°C

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 1404, 1118

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 2.49(3H, s), 2.8-3.1(4H, m), 3.6-3.8(4H, m), 4.02(2H, s) 5.0(2H, brs), 7.2-8.0(10H, m)

【0060】

実施例 2 1

2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル メタンサルホネート 1.00g を N,N-ジメチルホルムアミド 3mL に溶解させ、この溶液にジエチルアミン 2.54g を加え、封管中 100℃ で 2 時間攪拌する。冷却後、反応混合物を水および酢酸エチルの混合液中に導入し、2mol/L 塩酸で pH1.0 に調整した後、水層を分取する。分取した水層に酢酸エチルを加え、炭酸ナトリウムで pH9.5 に調整した後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液: クロロホルム: メタノール = 20:1 ~ 10:1) で精製すれば、油状の N-[2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル]-N,N-ジエチルアミン 0.75g を得る。

【0061】

実施例 2 2 ~ 2 4

実施例 2 1 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 22: N-[2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル]-N,N-ジメチルアミン

No. 23: N,N-ジメチル-N-[2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]アミン

No. 24: N,N-ジエチル-N-[2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]アミン

【0062】

実施例 2 5

N-[2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル]-N,N-ジエチルアミン 0.75g を酢酸エチル 3.8mL に溶解させ、この溶液に 2.3mol/L 乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液 1.6mL を加え、室温で 1 時間、5℃ で 1 時間攪拌する。析出晶を濾取し、

酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル]-N,N-ジエチルアミン・塩酸塩0.67gを得る。

融点:83-84℃

IR(KBr) cm^{-1} : 3434, 1490, 1248

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.16(6H, t, J=7Hz), 2.74(2H, t, J=7Hz), 3.0-3.3(6H, m), 3.5-3.8(4H, m), 5.95(2H, s), 6.7-6.8(3H, m), 10.5(1H, brs)

【0 0 6 3】

実施例 2 6 ~ 2 7

実施例 2 5 と同様にして以下の化合物を得る。

No. 26: N,N-ジメチル-N-[2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]アミン・塩酸

融点: 170-172℃

IR(KBr) cm^{-1} : 3406, 1118, 758

NMR(CDCl₃) δ 値: 2.67(3H, s), 2.72(3H, s), 2.8-3.4(4H, m), 3.6-4.1(4H, m), 7.0-8.0(9H, m), 12.4(1H, brs)

No. 27: N,N-ジエチル-N-[2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]アミン・塩酸

融点: 131-138℃

IR(KBr) cm^{-1} : 2651, 1450, 1114, 758

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.23(6H, t, J=7Hz), 2.7-3.4(8H, m), 3.6-4.2(4H, m), 7.0-8.0(9H, m), 11.9(1H, brs)

【0 0 6 4】

実施例 2 8

N-[2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル]-N,N-ジメチルアミン0.66gを酢酸エチル2mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.25gを酢酸エチル2mLに溶かした溶液を加え、室温で2時間攪拌する。反応液にジイソプロピルエーテル10mLを加え希釈する。析出晶を濾取しジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥すれば、N-[2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル]-N,N-ジメチルアミン・シュウ酸塩0.76gを得る。

融点:109-112℃

IR(KBr) cm^{-1} :3432,1490,1248

NMR(DMSO- d_6) δ 値:2.69(6H,s),2.75(2H,t,J=4Hz),3.16(2H,t,J=6Hz),3.5-3.7(4H,m),5.96(2H,s),6.6-6.8(3H,m),7.4(2H,brs)

【0065】

実施例 29

N,N-ジエチル-2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミドの粗生成物1.24gをテトラヒドロフラン20mLに溶解させ、5℃に冷却しボラン-テトラヒドロフラン錯体の1mol/Lテトラヒドロフラン溶液7.86mLを滴下する。次いで、室温で2時間攪拌した後、2mol/L塩酸4.00mLを滴下し、室温で30分間攪拌する。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH13に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液;クロロホルム:メタノール=30:1~10:1)で精製すれば、油状のN,N-ジエチル-N-{2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル}アミン0.90gを得る。

IR(ニト) cm^{-1} :2968,1458,1114,745

NMR(CDCl_3) δ 値:1.00(6H,t,J=7Hz),2.4-2.8(6H,m),3.02(2H,t,J=7Hz),3.55(2H,t,J=6Hz),3.70(2H,t,J=7Hz),7.23(1H,d,J=6Hz),7.36(1H,d,J=6Hz),7.51(1H,d,J=10Hz),7.66(1H,d,J=7Hz)

【0066】

実施例 30

実施例 29と同様にして以下の化合物を得る。

No.30:N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン

NMR(CDCl_3) δ 値:1.01(6H,t,J=7Hz),2.55(4H,q,J=7Hz),2.65(2H,t,J=6Hz),3.18(2H,t,J=7Hz),3.56(2H,t,J=6Hz),3.83(2H,t,J=7Hz),7.2-7.5(4H,m),7.68(1H,dd,J=1,7Hz)

【0067】

実施例 3 1

N,N-ジエチル-N-[2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]アミン0.90gを酢酸エチル2.5mLに溶解させ、この溶液にシュウ酸0.27gを酢酸エチル2mLに溶かした溶液を加え、室温で2時間攪拌する。反応液にジイソプロピルエーテル10mLを加え希釈する。析出晶を濾取しジイソプロピルエーテルで洗浄した後、乾燥すれば、N,N-ジエチル-N-[2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]アミン・シュウ酸塩0.83gを得る。

融点:54-62℃

IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 1457, 720

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.08(6H, t, J=7Hz), 2.9-3.2(8H, m), 3.71(4H, t, J=6Hz), 7.39(1H, d, J=6Hz), 7.7-7.9(3H, m), 8.2(2H, brs)

【0068】

実施例 3 2

実施例 3 1 と同様にして以下の化合物を得る。

・ N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン
・ シュウ酸塩

融点:75-76℃

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2652, 1399, 1114, 798, 720

NMR(DMSO- d_6) δ 値: 1.08(6H, t, J=7Hz), 2.8-3.3(8H, m), 3.6-4.0(6H, m), 7.2-7.9(5H, m), 8.2(2H, brs)

【0069】

実施例 3 3

N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N,N-ジエチルアミン6.00gをテトラヒドロフラン30mLに溶解させ、-60℃に冷却後、n-ブチルリチウムの1.57mol/Lヘキサン溶液10.6mLを滴下する。同温で1時間攪拌した後、過剰の乾燥炭酸ガスを導入し、室温に昇温し30分間攪拌する。反応混合物に水を加え、2mol/L塩酸でpH7に調整した後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を逆層カラムクロマトグラフィー(溶離液;水:メタノール=7:3)で精製し、酢酸エチルで濾取すれば結晶性の5-[2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル]ベンゾ[b]チオ

フェン-2-カルボン酸3.66gを得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 3421, 2184, 1616, 1101, 768

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.13(6H, t, J=7Hz), 2.7-3.3(8H, m), 3.5-3.9(4H, m), 7.12(1H, dd, J=1, 8Hz), 7.55(1H, d, J=1Hz), 7.67(1H, d, J=8Hz), 7.71(1H, s), 9.8(2H, brs)

【0070】

実施例 3 4

5-[2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 1.90gをエタノール20mLに溶解させ、1.38mol/L乾燥塩化水素-エタノール溶液5.6mLを加え、室温で2時間攪拌する。反応液に酢酸エチル20mLを加え希釈する。析出晶を濾取し酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、5-[2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸・塩酸塩1.51gを得る。

融点: 148-150°C

IR(KBr) cm^{-1} : 2949, 1706, 1141, 898, 815

NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 値: 1.13(6H, t, J=7Hz), 2.8-3.3(8H, m), 3.6-3.9(4H, m), 7.43(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, s), 7.97(1H, d, J=8Hz), 8.07(1H, s), 10.6(1H, brs), 13.4(1H, brs)

【0071】

実施例 3 5

5-[2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 2.18gをテトラヒドロフラン30mLに溶解させ、N,N'-カルボニルジイミダゾール1.98gを加え、室温で1時間攪拌する。次いで、この反応混合物に25%アンモニア水50mLを加え、室温で1時間攪拌する。この反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を分取し水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液: クロロホルム: メタノール ~ クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 5:1 ~ 100:10:1)で精製すれば、油状の5-[2-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]エチル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルキサミド2.00gを得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 3365, 1646, 1608, 1112, 894, 810

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.00(6H, t, J=7Hz), 2.56(4H, q, J=7Hz), 2.65(2H, t, J=6Hz), 2.99(2H, t, J=6Hz), 3.55(2H, t, J=6Hz), 3.70(2H, t, J=6Hz), 6.2(2H, brs), 7.31(1H, dd, J=1,

8Hz), 7.67(1H, d, J=1Hz), 7.74(1H, s), 7.77(1H, d, J=8Hz)

【0072】

参考例 1

2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イル-1-エタノール 5.60g を N,N-ジメチルホルムアミド 28mL に溶解させ、この溶液に氷冷下、tert-ブトキシカリウム 4.23g を加え、同温度で 30 分間攪拌する。次いで、この反応混合物に氷冷下、1-クロロアセチルピペリジン 6.09g を加え、同温度で 30 分間、さらに室温で 2 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合溶液中に導入し、2mol/L 塩酸で pH2.0 に調整した後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1~2:1）で精製すれば、油状の 2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン 8.50g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 2935, 1652, 1444, 1255, 1118

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.2-1.8(6H, m), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.8(4H, m), 3.81(2H, t, J=7Hz), 4.15(2H, s), 7.1-7.6(3H, m), 7.7-8.0(2H, m)

【0073】

同様にして以下の化合物を得る。

- ・ 2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン
- ・ 2-[2-(2-フェニルベンゾ [b] チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン
- ・ 2-[2-(6-フルオロベンゾ [b] チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン
- ・ 2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-7-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン

【0074】

参考例 2

2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン 6.40g を エタノール 58mL および水 6mL の混合溶媒に溶解させ、この溶液に水酸化ナトリウム 1.27g を加え、4 時間還流する。冷却後、析出物を濾取する。析出物を酢酸エチ

ルおよび水の混合液中に加え、2mol/L塩酸でpH1.5に調整した後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)酢酸3.72gを得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 2955, 1763, 1221, 1128

【0075】

同様にして以下の化合物を得る。

・ 2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]酢酸

NMR(CDCl_3) δ 値: 2.86(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.12(2H, s), 5.92(2H, s), 6.6-6.8(3H, m)

・ 2-[2-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸

・ 2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸

NMR(CDCl_3) δ 値: 3.09(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.85(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.14(2H, s), 7.1-7.9(4H, m)

・ 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)酢酸

NMR(CDCl_3) δ 値: 3.24(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.96(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.12(2H, s), 6.9-7.9(6H, m)

【0076】

参考例 3

2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)酢酸2.70gをテトラヒドロフラン27mLに溶解させ、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.65gを加え、同温度で10分間攪拌する。次いで、氷冷下、反応混合物に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体3.24gを20分間で滴下し、同温度で30分間、さらに室温で2時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルおよび水の混合液中に導入し、2mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1~2:1）で精製すれば、油状の2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-エタノール(No5-47)2.34gを得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 3422, 2864, 1119, 1051

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.8-2.3 (1H, m), 3.02 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-4.0 (6H, m), 7.1-7.6 (3H, m), 7.6-8.0 (2H, m)

【0 0 7 7】

同様にして以下の化合物を得る。

・ 2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]-1-エタノール

NMR(CDCl_3) δ 値: 2.82 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.4-4.3 (7H, m), 5.92 (2H, s), 6.7-6.9 (3H, m)

・ 2-[2-(2-フェニルベンゾ [b] チオフェン-5-イル)エトキシ] -1-エタノール

NMR(CDCl_3) δ 値: 1.90 (1H, s), 3.01 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-4.0 (6H, m), 7.1-7.9 (9H, m)

【0 0 7 8】

参考例 4

2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)-1-エタノール 2.10g を塩化メチレン 20mL に溶解させ、この溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド 1.63g およびピリジン 1.47g を加え、同温度で 30 分間、さらに室温で 12 時間攪拌する。次いで、反応混合物に塩化メチレンおよび水を加え、2mol/L 塩酸で pH2.0 に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル = 4:1 ~ 2:1）で精製すれば、2-(2-ベンゾ [b] チオフェン-5-イルエトキシ)エチル メタンスルホネート (No. 5-58) 2.50g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 1347, 1170, 1127

NMR(CDCl_3) δ 値: 2.86 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.5-4.0 (4H, m), 4.2-4.5 (2H, m), 7.2-7.6 (3H, m), 7.6-8.0 (2H, m)

【0 0 7 9】

同様にして以下の化合物を得る。

・ 2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル メタンスルホネート

NMR(CDCl_3) δ 値: 2.7-3.0 (5H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 4.3-4.4 (2H, m), 5.92 (2H, s), 6.6-6.8 (3H, m)

・ 2-[2-(2-フェニルベンゾ [b] チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル メタンスル

ホネート

【0080】

参考例 5

2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸1.00gを塩化メチレン10mLに溶かし、5℃に冷却しオキサリルクロリド0.55gとN,N-ジメチルホルムアミドを1滴加え、室温で30分攪拌する。次いで5℃に冷却し、ジエチルアミン0.68gを加え室温で2時間攪拌する。この反応混合物に水を加え、2mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、有機層を分取する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去すれば、油状のN,N-ジエチル-2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]アセトアミドの粗生成物1.24gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.10(6H, t, J=7Hz), 3.0-3.5(8H, m), 3.81(2H, t, J=7Hz), 4.12(2H, s), 7.2-7.8(4H, m)

【0081】

同様にして以下の化合物を得る。

N,N-ジエチル-2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)アセトアミド

【0082】

【発明の効果】

本発明のN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩は、優れた抗ハイポキシア作用および神経再生促進作用を発揮することから、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用である。

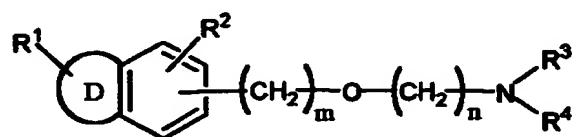
【書類名】要約書

【課題】

中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用な新規化合物を提供すること。

【解決手段】

【式 1】



「式中、D環は、5員もしくは6員の複素環または炭化水素環； R^3 および R^4 は、置換されていてもよいアルキル基； R^1 、 R^2 、 m および n は、明細書の記載のとおり。」で表わされるN-アルコキシアルキル-N,N-ジアルキルアミン誘導体またはその塩は、抗ハイポキシア作用および神経再生促進作用を有し、中枢および末梢神経の疾病の治療薬として有用である。

【選択図】

なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003698]

1. 変更年月日	1990年 8月24日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都新宿区西新宿3丁目2番5号
氏 名	富山化学工業株式会社

